

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
26 April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/29007 A1**

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 231/14, A61K 31/415
- (21) International Application Number: PCT/US00/41239
- (22) International Filing Date: 18 October 2000 (18.10.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/159,993 18 October 1999 (18.10.1999) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): UNIVERSITY OF CONNECTICUT [US/US]; 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06032 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): MAKRIYANNIS, Alexandros [US/US]; 348G Foster Drive, Willimantic, CT 06226 (US). LIU, Qian [CN/US]; 1 Northwood Road, Apt. 25, Storrs, CT 06268 (US).
- (74) Agents: YALE, Guy, D. et al.; Alix, Yale & Ristas, LLP, 750 Main Street, Hartford, CT 06103 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
- *With international search report.*
  - *Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: Novel cannabimimetic pyrazole derivatives are presented which have preferentially high affinities for both of the cannabinoid CB1 or CB2 receptor sites. The improved receptor affinity makes these analogs useful as experimental tools for cannabinoid receptor studies as well as clinically useful agents in individuals and animals for treatment of memory deficits associated with aging or neurological diseases, as anti-obesity agents, as medications for schizophrenia and treatment of septic shock syndrome.



**WO 01/29007 A1**

## PYRAZOLE DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONISTS

### Field of the Invention

The present invention relates generally to pyrazole derivatives and is more particularly concerned with new and improved pyrazole derivatives exhibiting high binding affinities for cannabinoid receptors, pharmaceutical preparations employing these analogs and methods of administering therapeutically effective amounts of the preparations to provide a physiological effect.

5

### Background of the Invention

Classical cannabinoids such as the marijuana derived cannabinoid  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), as well as endogenous ligands (anandamide) produce their pharmacological effects via their agonist properties at specific cannabinoid receptors in the body. So far, two cannabinoid receptors have been characterized: CB1, a central receptor found in the mammalian brain and peripheral tissues and CB2, a peripheral receptor found only in the peripheral tissues. Compounds that are agonists or antagonists for one or both of these receptors have been shown to provide a variety of pharmacological effects. See, for example, Pertwee, R.G., Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors, Pharmacol. Ther., (1997) 74:129 - 180 and Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., DePetrocellis, L., Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action, Trends Neurosci. (1998) 21:521 - 528.

Over the last few years, a number of potent synthetic cannabinoid agonists have been developed. These agonist materials have helped in the characterization of cannabinoid receptors and with studies of receptor molecular properties.

Cannabinoid antagonists are compounds that bind to one of the CB1 or CB2 receptors but have no effect. There is considerable interest in developing cannabinoid antagonists possessing high affinity for one of the CB1 or CB2 receptors. Such cannabinoid antagonist materials provide a tool to better

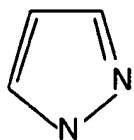
understand the mechanisms by which cannabinoid agonists produce their pharmacological effects and for the development of new therapeutic agents.

One class of cannabimimetic antagonists encompasses pyrazole derivatives. Pyrazole analogs have been found to act as antagonists for the CB1 and CB2 receptors, and occasionally to act as agonists for the CB1 and CB2 receptors. Most of the known materials show high receptor affinity for only the CB1 cannabinoid receptor. See for instance, Barth, F. et al, Pyrazole Derivatives, Method Of Preparing Them And Pharmaceutical Compositions In Which They Are Present; U.S. Patent No. 5,624,941 to Barth et al, issued April 29, 1997; Rinaldi-Carmona, M. et al, SR141716A, A Potent And Selective Antagonist Of The Brain Cannabinoid Receptor, *FEBS Lett.* 1994, 350, 240-244; Rinaldi-Carmona, M. et al, Biochemical And Pharmacological Characterization Of SR141716A, The First Potent And Selective Brain Cannabinoid Receptor Antagonist, *Life Sci.* 1995, 56, 1941-1947; and Makriyannis, A., Structure-Activity Relationships Of Pyrazole Derivatives As Cannabinoid Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.* 42, 769 - 776, 1999.

### Summary of the Invention

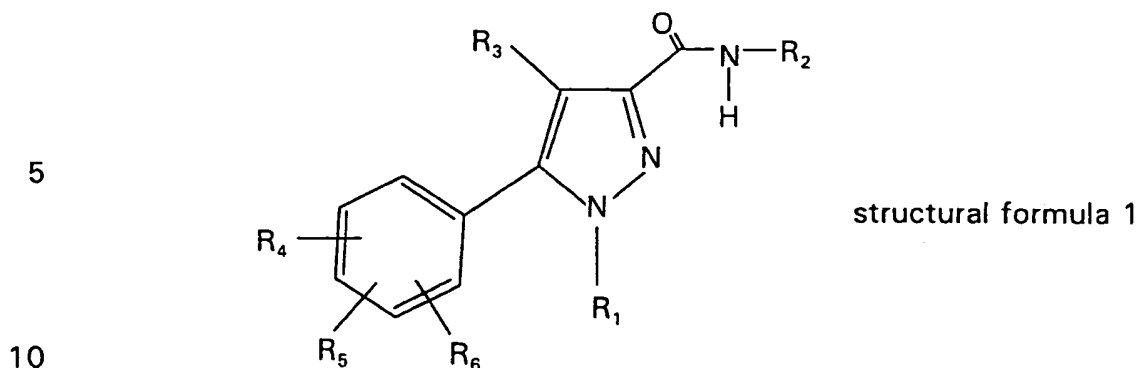
The invention includes several novel pyrazole derivatives and physiologically acceptable salts thereof. The invention includes materials selective for either the CB1 or CB2 receptors. Further, some of the analogs have agonistic or antagonistic properties. Pyrazole can be represented by the formula:

25



pyrazole

In one aspect of the invention, modifications were made to the pyrazole structure in the 1, 3, 4 and 5 position of the pyrazole ring. The novel pyrazole derivatives can generally be shown by structural formula 1.



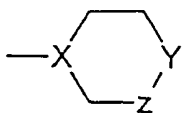
In formula 1,  $R_1$  is a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nZ$  where  $n$  is an integer from 1 to about 10 and  $Z$  is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS (isothiocyanate), CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ , and  $CH=CH_2$ .

$R_3$  is selected from the group consisting of H and a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nCH_3$  where  $n$  is an integer from 0 to about 3.

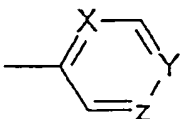
$R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , phenyl and phenyl with at least one substituent from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ , and  $NH_2$ .

$R_2$  is selected from the group consisting of naphthyl,

25

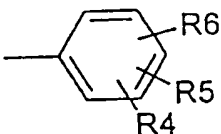


where  $X$  is selected from the group consisting of N and CH and  $Y$  and  $Z$  are each selected from the group consisting of O, N, S and  $(CH_2)_n$  where  $n$  is an integer from 1 to about 7,

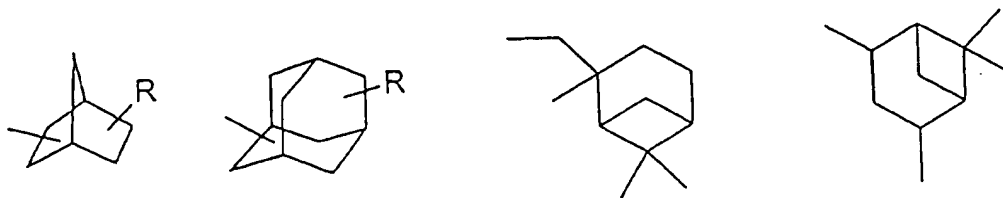


where  $X$ ,  $Y$  and  $Z$  are each selected from the group consisting of N and CH,

30



where  $R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  and phenyl,



where R is selected from the group consisting of H, halogen, N<sub>3</sub>, NCS, CN,  
 5 OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> and CH=CH<sub>2</sub>.

The novel pyrazole derivatives surprisingly show high binding affinities for either or both of the CB1 and CB2 cannabinoid receptors. Some of the novel pyrazole analogs are cannabinoid receptor antagonists that prevent binding of endogenous agonists to the cannabinoid receptors and thereby block the  
 10 biological actions of such endogenous agonists. Other novel analogs are cannabinoid receptor agonists. Therefore, the inventive analogs described herein, and physiologically acceptable salts thereof, have high potential when administered in therapeutically effective amounts for providing a physiological effect useful to treat pain, peripheral pain, glaucoma, epilepsy, nausea such as  
 15 associated with cancer chemotherapy, AIDS Wasting Syndrome, cancer, neurodegenerative diseases including Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, mental disorders such as Schizophrenia and depression; to suppress appetite; to reduce fertility; to prevent or reduce diseases associated with motor function such as Tourette's syndrome;  
 20 to prevent or reduce inflammation; to provide neuroprotection; to modulate the immune system; to produce vasoconstriction or vasodilation and to effect memory enhancement. Thus, another aspect of the invention is the administration of a therapeutically effective amount of an inventive compound, or a physiologically acceptable salt thereof, to an individual or animal to provide  
 25 a physiological effect.

Additionally, some of the novel pyrazole derivatives have functional moieties such as halogen, azide and isothiocyanate and are potentially useful diagnostic agents *in vivo* (PET, SPECT). Other novel pyrazole derivatives are

radioligands that are potentially useful experimental tools for cannabinoid receptor studies.

### Description of Some Preferred Embodiments

5 As used herein a "therapeutically effective amount" of a compound, is the quantity of a compound which, when administered to an individual or animal, results in a sufficiently high level of that compound in the individual or animal to cause a discernible increase or decrease in stimulation of cannabinoid receptors.

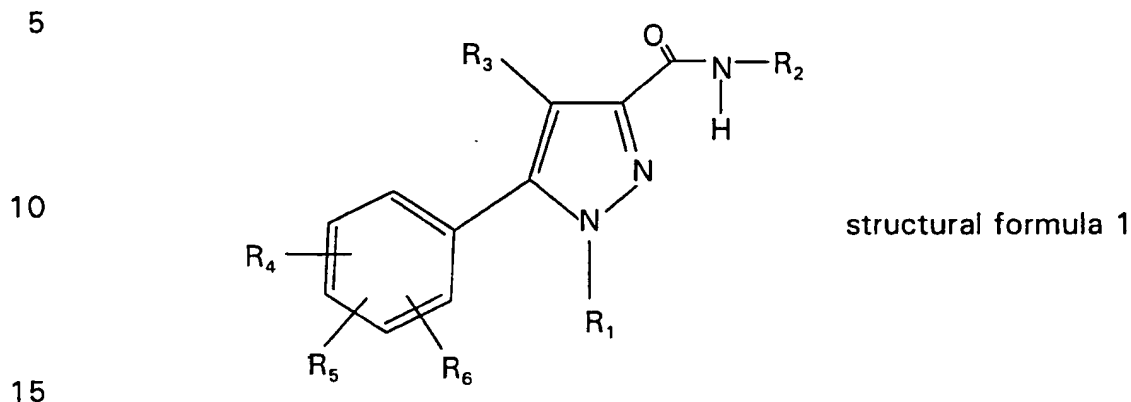
Physiological effects that result from cannabinoid receptor stimulation include  
10 analgesia, decreased nausea resulting from chemotherapy, sedation and increased appetite. Other physiological functions include relieving intraocular pressure in glaucoma patients and suppression of the immune system. Typically, a "therapeutically effective amount" of the compound ranges from about 10 mg/day to about 1,000 mg/day.

15 As used herein, an "individual" refers to a human. An "animal" refers to, for example, veterinary animals, such as dogs, cats, horses and the like, and farm animals, such as cows, pigs and the like.

The compound of the present invention can be administered by a variety of known methods, including orally, rectally, or by parenteral routes (e.g.,  
20 intramuscular, intravenous, subcutaneous, nasal or topical). The form in which the compounds are administered will be determined by the route of administration. Such forms include, but are not limited to, capsular and tablet formulations (for oral and rectal administration), liquid formulations (for oral, intravenous, intramuscular or subcutaneous administration) and slow releasing  
25 microcarriers (for rectal, intramuscular or intravenous administration). The formulations can also contain a physiologically acceptable vehicle and optional adjuvants, flavorings, colorants and preservatives. Suitable physiologically to acceptable vehicles may include, for example, saline, sterile water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solutions. The specific dosage level of  
30 active ingredient will depend upon a number of factors, including, for example,

biological activity of the particular preparation, age, body weight, sex and general health of the individual being treated.

The inventive pyrazole derivatives can generally be described with reference to structural Formula 1:



and physiologically acceptable salts thereof. With reference to structural formula 1,  $R_1$  is a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nZ$  where  $n$  is an integer from 1 to about 10 and  $Z$  is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ .

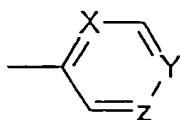
$R_3$  is selected from the group consisting of H and a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nCH_3$  where  $n$  is an integer from 0 to about 3.

$R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , phenyl and phenyl with at least one substituent from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ , and  $NH_2$ .

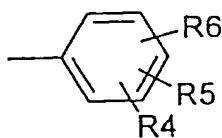
$R_2$  is selected from the group consisting of naphthyl,

30

where  $X$  is selected from the group consisting of N and CH and  $Y$  and  $Z$  are each selected from the group consisting of O, N, S and  $(CH_2)_n$  where  $n$  is an integer from 1 to about 7,

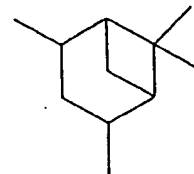
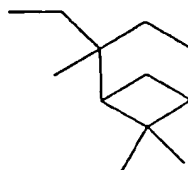
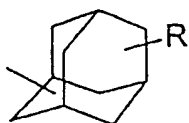
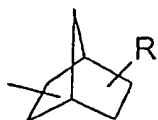


where X, Y and Z are each selected from the group consisting of N and CH,



5

where  $R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  and phenyl,



where R is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ .

10

The following examples are given for purposes of illustration only in order that the present invention may be more fully understood. These examples are not intended to limit in any way the practice of the invention. The above materials were prepared as follows. The prepared cannabimimetic pyrazole derivatives can generally be described with reference to the structures of TABLE 1 below. Naturally, the novel pyrazole derivatives are intended to include physiologically acceptable salts thereof.

15



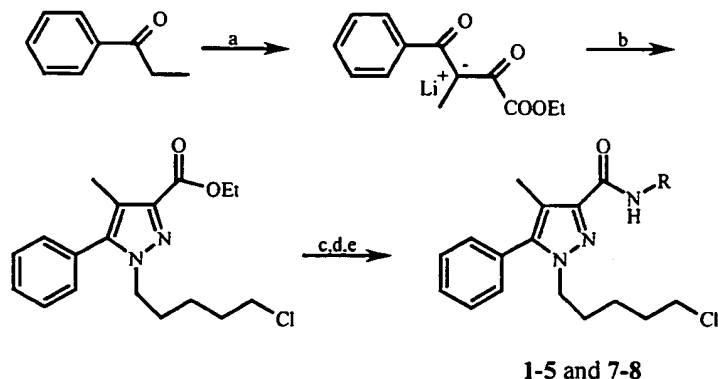
TABLE 1

Derivatives	K <sub>i</sub> (nM)		Derivatives	K <sub>i</sub> (nM)	
	CB <sub>1</sub>	CB <sub>2</sub>		CB <sub>1</sub>	CB <sub>2</sub>
1	5.98	2.51	7	4.73	2.76
2	1.42	0.784	8	1.22	0.615
3	14.6	15.4	9	1.25	0.682
4	7.64	8.46	10	1.34	1.01
5	19.8	6.65	11	3.98	0.965
6	12.2	4.79	12	5.76	0.507

General. Flash column chromatography was carried out using Whatman active silica gel (230 - 400 mesh) and eluents were distilled before use. Solvents for reactions were dried or purified as required. Reactions were carried out under nitrogen atmospheres unless otherwise noted.

**General procedure for the preparation of compound 1-5 and 7-8:**

Scheme 1:



(a) LiHMDS, ether, then  $\text{EtO}_2\text{CCO}_2\text{Et}$ ; (b) 5-Chloropentylhydrazine hydrochloride, EtOH; (c) KOH/MeOH; (d)  $\text{SOCl}_2$ , toluene; (e) Amine,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

5

**Lithium salt of ethyl 2,4-dioxo-3-methyl-4-phenylbutanoate.** To a magnetically stirred solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (40 ml, 1.0 M solution in hexane, 40 mmol) in diethyl ether (120 mL) was added a solution of propiophenone (5.37 g, 40 mmol) in diethyl ether (50 mL) at

10 78 °C. The mixture was stirred at the same temperature for an additional 45 min, after which diethyl oxalate (6.4 mL, 47 mmol) was added to the mixture.

The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours (h). The precipitate was filtered, washed with diethyl ether, and dried under vacuum to afford the lithium salt (7.78 g, 83% yield).

15

**1-(5-Chloropentyl)-4-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid, Ethyl Ester.**

To a magnetically stirred solution of the above lithium salt (2.0 mmol) in 10 mL of ethanol was added a solution of 5-chloropentylhydrazine hydrochloride (2.2 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room

20 temperature for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate (20 mL) and water (10 mL). The water phase was extracted with ethyl acetate (2x, 15 mL each). The ethyl acetate solution was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column

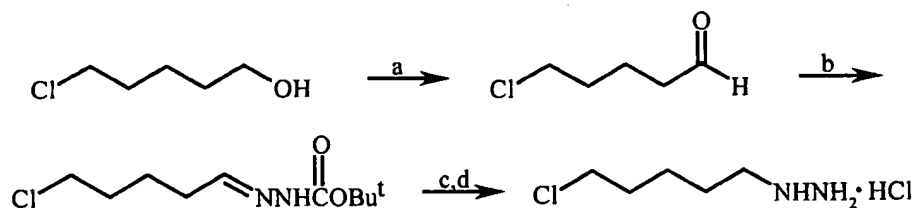
chromatography on silica gel with a petroleum ether/ethyl acetate mixture to afford the ester as a colorless oil.

**Compounds 1-5 and 7-8.** To a magnetically stirred solution of the above ethyl ester (3.4 mmol) in methanol (15 mL) was added a solution of potassium hydroxide (8.6 mmol) in methanol (12 mL). The mixture was heated under reflux for 3 hours. The cooling reaction mixture was then poured into 10 mL of water and acidified with 10% hydrochloric acid. The precipitate was filtered, washed with water, and dried under vacuum to yield the corresponding acid (1.4g, 100% yield) as a white solid.

A solution of the crude acid (3.4 mmol) and thionyl chloride (10.3 mmol) in toluene (15 mL) was refluxed for 3 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was then redissolved in 40 mL of toluene and evaporated to yield the crude carboxylic chloride as an oil.

A solution of the carboxylic chloride (31.5 mmol) in dichloromethane (160 mL) was added dropwise to a solution of an appropriate amine (47.2 mmol) and triethylamine (6.5 mL, 46.7 mmol) in dichloromethane (90 mL) at 0°C. After stirring at room temperature for 3 h, brine was added to the reaction mixture, which was extracted with dichloromethane (3x, 200 mL each). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated. Flash column chromatography on silica gel with a petroleum ether/acetone (4:1) mixture gave carboxamide 1-5 and 7-8.

Scheme 2:

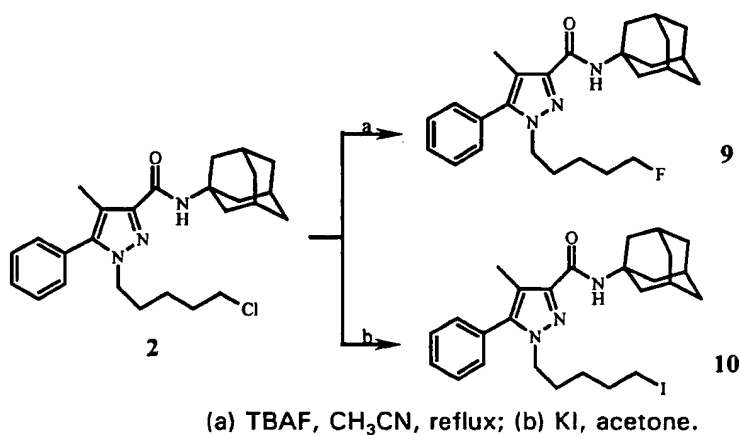


(a) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) t-Butyl carbazate, hexane; (c)  $\text{BH}_3/\text{THF}$ , THF; (d) 6N HCl.

**5-Chloropentylhydrazine hydrochloride.** A hexane solution of 5-chloropentylaldehyde (10.0 mmol) and *tert*-butyl carbazate (1.32 g, 10.0 mmol) was refluxed for 20 min. After cooling to the room temperature, the crystallized *tert*-butyl carbazate derivative was collected by filtration and dried in vacuum.

- 5 A 1.0 M solution of borane tetrahydrofuran complex in tetrahydrofuran (10.0 mL, 10.0 mmol) was added to the solid *tert*-butyl carbazate derivative (10.0 mmol), the resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 10 min, and then 6N hydrochloric acid (5.0 mL) was added dropwise. The reaction mixture was refluxed for 10 min and evaporated to dryness under reduced pressure.
- 10 Tetrahydrofuran was added to the residue, after which boric acid was removed by filtration. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was crystallized from a solution of tetrahydrofuran and diethyl ether to give 5-chloropentylhydrazine as its hydrochloride salt (71% yield).

15 Scheme 3:



**Preparation of compound 9:**

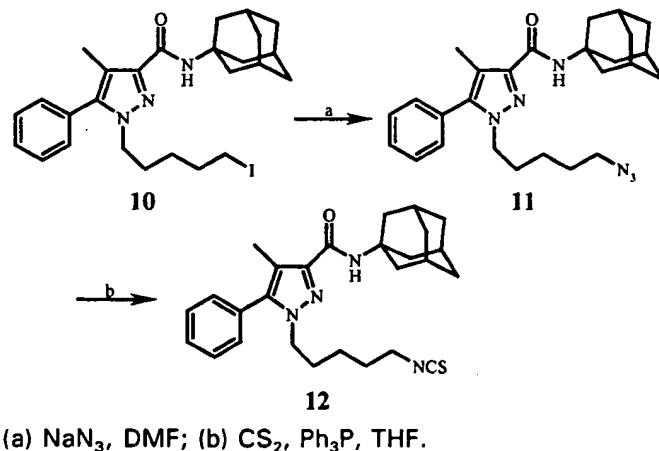
- To a magnetically stirred solution of compound 2 (0.40 g, 0.91 mmol) in acetonitrile (15 mL) was added a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride (4.5 mL, 4.5 mmol) in tetrahydrofuran and the mixture was refluxed overnight.
- 20 The reaction mixture was then quenched by saturated aqueous ammonium

chloride and extracted with diethyl ether (3×, 50 mL each). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated. Purification by flash column chromatography on silica gel with a petroleum ether/acetone (9:1) mixture gave compound **9** as a white solid  
5 (0.296 g, 77% yield).

**Preparation of compound 10:**

To a magnetically stirred solution of compound **2** (1.12 g, 2.6 mmol) in acetone (25 mL) was added sodium iodide (1.72g, 11.5 mmol). The reaction  
10 mixture was refluxed for 25 hours and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was partitioned between diethyl ether (100 mL) and water (40 mL), and the water phase was extracted with diethyl ether (3×, 30 mL each).  
The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated. Purification by flash column chromatography  
15 on silica gel with a methylene chloride/acetone (30:1) mixture gave compound **10** as a white solid (1.27 g, 94 % yield).

Scheme 4:



20

**Preparation of compound 11:**

To a magnetically stirred solution of compound **10** (0.675 g, 1.3 mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (17 mL) was added sodium azide (0.83 g,

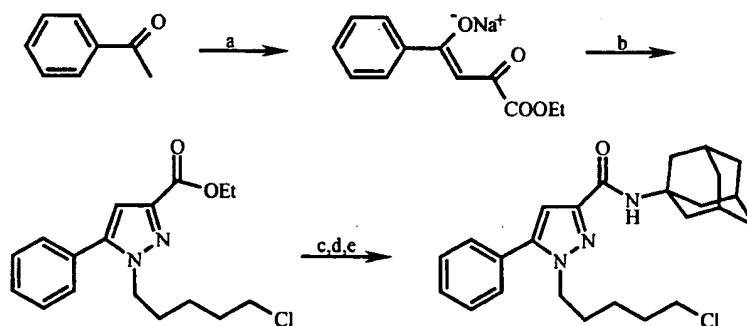
12.7 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 40 hours. Brine was then added and the reaction mixture was extracted with diethyl ether (3×, 20 mL each). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with a methylene dichloride/acetone (50:1) mixture to afford compound 11 as a white solid (0.203 g, 35.8 % yield).

#### Preparation of compound 12:

To a magnetically stirred solution of compound 11 (0.359 g, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was added triphenylphosphine (0.32 g, 1.22 mmol), followed by carbon disulfide (1.44 mL, 24 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 70 hours and then evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with methylene dichloride to afford compound 12 (0.288 g, 77.6% yield).

#### Preparation of compound 6:

Scheme 5:



(a) NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, EtO<sub>2</sub>CCO<sub>2</sub>Et; (b) 5-Chloropentylhydrazine hydrochloride, HAc;  
(c) KOH/MeOH; (d) SOCl<sub>2</sub>, toluene; (e) Amine, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Sodium salt of methyl benzoylpyruvate.** 1.3 g of sodium was dissolved in 25 mL of anhydrous methanol. A mixture of 5.8 mL of acetophenone and 6.7 mL of diethyl oxalate in 60 mL of methanol was then added, the temperature being

kept below 10 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 hours, after which 100 mL of dry ether was added. Stirring was continued for 20 min, the mixture was filtered and precipitate was washed with ether and dried under vacuum to give 6.32 g of the expected sodium salt.

5

**1-(5-Chloropentyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid, Methyl Ester.** A suspension of 0.605 g of the sodium salt obtained above and 0.502 g of 5-chloropentylhydrazine hydrochloride in 6.5 mL of acetic acid was refluxed for 4 hours. After cooling, the mixture was poured on to 6.5 g of ice and the crystals  
10 obtained were filtered off, washed with water and dried under vacuum to give 0.42 g of ester.

**Compound 6.** Compound 6 was prepared from the methyl ester according to the procedure described for the compound 1-5 and 7-8.

15 The materials were tested for CB2 receptor binding affinity and for CB1 receptor affinity (to determine selectivity for the CB2 receptor). As used herein, "binding affinity" is represented by the  $IC_{50}$  value which is the concentration of an analog required to occupy 50% of the total number ( $B_{max}$ ) of the receptors. The lower the  $IC_{50}$  value, the higher the binding affinity. As used herein an  
20 analog is said to have "binding selectivity" if it has higher binding affinity for one receptor compared to the other receptor; e.g. a cannabinoid analog which has an  $IC_{50}$  of 0.1 nM for CB1 and 10 nM for CB2, is 100 times more selective for the CB1 receptor. The binding affinities ( $K_i$ ) are expressed in nanomoles (nM) and are listed in TABLE 1.

25 For the CB1 receptor binding studies, membranes were prepared from rat forebrain membranes according to the procedure of P.R. Dodd et al, A Rapid Method for Preparing Synaptosomes: Comparison with Alternative Procedures, Brain Res., 107 - 118 (1981). The binding of the novel analogues to the CB1 cannabinoid receptor was assessed as described in W.A. Devane et al,  
30 Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in a Rat Brain,

Mol. Pharmacol., 34, 605 - 613 (1988) and A. Charalambous et al, 5'-azido  $\Delta^8$ -THC: A Novel Photoaffinity Label for the Cannabinoid Receptor, J. Med. Chem., 35, 3076 - 3079 (1992) with the following changes. The above articles are incorporated by reference herein.

- 5           Membranes, previously frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$ , were thawed on ice. To the stirred suspension was added three volumes of TME (25mM Tris-HCl buffer, 5 mM  $\text{MgCl}_2$  and 1 mM EDTA) at pH 7.4. The suspension was incubated at  $4^{\circ}\text{C}$  for 30 min. At the end of the incubation, the membranes were pelleted and washed three times with TME.
- 10           The treated membranes were subsequently used in the binding assay described below. Approximately 30  $\mu\text{g}$  of membranes were incubated in silanized 96-well microtiter plate with TME containing 0.1% essentially fatty acid-free bovine serum albumin (BSA), 0.8 nM [ $^3\text{H}$ ] CP-55,940, and various concentrations of test materials at  $30^{\circ}\text{C}$  for 1 hour. The samples were filtered
- 15           using Packard Filtermate 196 and Whatman GF/C filterplates and washed with wash buffer (TME containing 0.5% BSA). Radioactivity was detected using MicroScint 20 scintillation cocktail added directly to the dried filterplates, and the filterplates were counted using a Packard Instruments Top-Count. Nonspecific binding was assessed using 100 nM CP-55,940. Data collected from three
- 20           independent experiments performed with duplicate determinations was normalized between 100% and 0% specific binding for [ $^3\text{H}$ ] CP-55,940, determined using buffer and 100 nM CP-55,940. The normalized data was analyzed using a 4-parameter nonlinear logistic equation to yield  $\text{IC}_{50}$  values. Data from at least two independent experiments performed in duplicate was used
- 25           to calculate  $\text{IC}_{50}$  values which were converted to  $\text{K}_i$  values using the assumptions of Cheng et al, Relationship Between the Inhibition Constant ( $\text{K}_i$ ) and the concentration of Inhibitor which causes 50% Inhibition ( $\text{IC}_{50}$ ) of an Enzymatic Reaction, Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3102, (1973), which is incorporated by reference herein.



For the CB2 receptor binding studies, membranes were prepared from frozen mouse spleen essentially according to the procedure of P.R. Dodd et al, A Rapid Method for Preparing Synaptosomes: Comparison with Alternative Procedures, Brain Res., 226, 107 - 118 (1981) which is incorporated by reference herein. Silanized centrifuge tubes were used throughout to minimize receptor loss due to adsorption. The CB2 binding assay was conducted in the same manner as for the CB1 binding assay. The binding affinities ( $K_i$ ) were also expressed in nanomoles (nM).

Compound SR141716A, a known pyrazole derivative, has a cannabinoid receptor affinity ( $K_i$ ) of 11.5 nM for the CB1 receptor and 1640 nM for the CB2 receptor. As can be seen from the results in TABLE 1, all of the inventive compounds have receptor affinities much higher than compound SR141716A for at least one of the CB1 or CB2 receptors. In fact, most of the inventive pyrazole derivatives have receptor affinities much higher (lower numerically) than compound SR141716A for both of the CB1 and CB2 receptors.

The physiological and therapeutic advantages of the inventive materials can be seen from the above disclosure and also with additional reference to the following references, the disclosures of which are hereby incorporated by reference. Arnone M., Maruani J., Chaperon P, *et al*, Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors, Psychopharmacol, (1997) 132, 104-106. Colombo G, Agabio R, Diaz G. et al: Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR141716. Life Sci. (1998) 63-PL13-PL117. Simiand J, Keane M, Keane PE, Soubrie P: SR 141716, A CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. Behav. Pharmacol (1998) 9:179-181. Brotchie JM: Adjuncts to dopamine replacement a pragmatic approach to reducing the problem of dyskinesia in Parkinson's disease. Mov. Disord. (1998) 13:871-876. Terranova J-P, Storme J-J Lafon N et al: Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. Psycho-pharmacol (1996) 126:165-172. Hampson AL

- Grimaldi M, Axpirod J, Wink D: Cannabidiol and (-)  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. Proc. Natl Acad Sci. USA (1998) 95:8268-8273.
- Buckley NE, McCoy KI, Mpzey E et al Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor. Eur. J Pharmacol
- 5 (2000) 396:141-149. Morgan Dr: Therapeutic Uses of Cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam. (1997). Joy JE, Wagtson SJ, Benson JA: Marijuana and Medicine Assessing the Science Base. National Academy Press, Washington, DC, USA (1999). Shen M, Thayer SA: Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity. Mol.
- 10 Pharmacol (1996) 54:459-462. DePetrocellis L, Melck D, Palmisano A. et al: The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. Proc Natl. Acad. Sci USA (1998) 95:8375-8380. Green K. Marijuana smoking vs. cannabinoids for glaucoma therapy. Arch. Ophthalmol. (1998) feb 433-437. Hemming M, Yellowlees PM, Effective treatment of
- 15 Tourette's syndrome with marijuana. J. Psychopharmacol, (1993) 7:389-391. Muller-Vahl KB, Schneider U, Kolbe H, Emrich, HM. Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol. Am. J. Psychiat. (1999) 156-195. Muller-Vahl KB, Kolbe H, Schneider U, Emrich, HM Cannabis in movement disorders. Porsch. Komplementarmed (1999) 6 (suppl. 3) 23-27. Consroe P,
- 20 Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis, Eur. Neurol. (1997) 38-44-48. Pinnegan-Ling D, Musty R. Marinol and phantom limb pain: a case study. Proc Inv. Cannabinoid Res. Sec. (1994):53. Brenneisen R, Pgli A, Elsohly MA, Henn V. Spiess Y: The effect of orally and rectally administered  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on spasticity, a pilot study with 2 patients. Int. J. Clin Pharmacol Ther. (1996) 34:446-452.
- 25 Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. Lancet (1995) 345:579. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci. (1990), 240:1-4. Herzberg
- 30 U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ: The analgesic effects of R(+) WIN 55,212-2

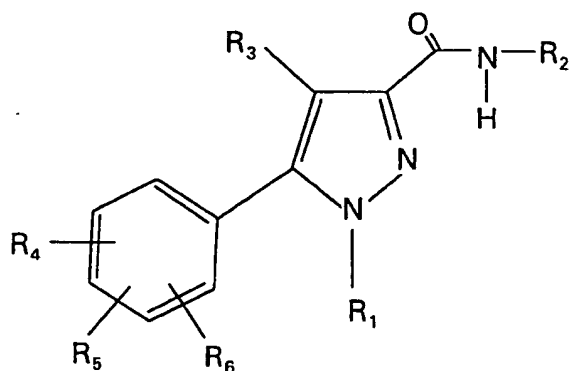
- mesylate, a high affinity cannabinoid agonist in a rare model of neuropathic pain.  
Neurosci. Letts. (1997) 221:157-160. Richardson JD, Kilo S. Hargreaves KM,  
Cannabinoids reduce dryperalgesia and inflammation via interaction with  
peripheral CB1 receptors. Pain (1998) 75:111-119. Ricardson JD, Aanonsen I,  
5 Hargreaves KM: Antihyperalgesic effects of a spinal cannabinoids. Eur. J.  
Pharmacol. (1998) 346:145-153. Calignano A, La Rana G. Diuffrida A, Piomelli  
D: Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. Nature (1998)  
394:277-291. Wagner JA, Varga K, Jarai Z, Kunos G: Mesenteric vasodilation  
mediated by endothelia anandamide receptors. Hypertension (1999) 33:429-  
10 434. Schuel, H., Burkman, L.J., Picone, R.P., Bo, T., Makriyannis, A.,  
Cannabinoid receptors in human sperm. Mol. Biol. Cell., (1997) (8), 325a.

The inventive analogs described herein, and physiologically acceptable salts thereof, have high potential when administered in therapeutically effective amounts for providing a physiological effect useful to treat pain, peripheral pain,  
15 glaucoma, epilepsy, nausea such as associated with cancer chemotherapy, AIDS Wasting Syndrome, cancer, neurodegenerative diseases including Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease, Huntington's Chorea and Alzheimer's Disease, mental disorders such as Schizophrenia and depression; to suppress appetite; to reduce fertility; to prevent or reduce diseases associated with motor function  
20 such as Tourette's syndrome; to prevent or reduce inflammation; to provide neuroprotection; to modulate the immune system; to produce vasoconstriction or vasodilation and to effect memory enhancement. Thus, another aspect of the invention is the administration of a therapeutically effective amount of an inventive compound, or a physiologically acceptable salt thereof, to an individual  
25 or animal to provide a physiological effect.

Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain with no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention disclosed herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the scope of the invention.

## What Is Claimed Is:

1. A compound of the formula



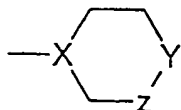
or a physiologically acceptable salt thereof, wherein:

$R_1$  is a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nZ$  where  $n$  is an integer from 1 to about 10 and  $Z$  is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ ;

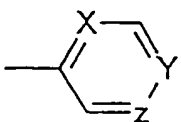
$R_3$  is selected from the group consisting of H and a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nCH_3$  where  $n$  is an integer from 0 to about 3;

$R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , phenyl and phenyl with at least one substituent from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ , and  $NH_2$ ; and

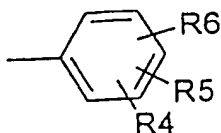
$R_2$  is selected from the group consisting of naphthyl,



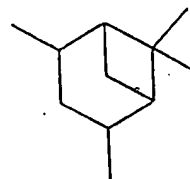
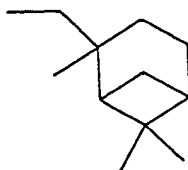
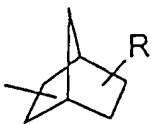
where  $X$  is selected from the group consisting of N and CH and  $Y$  and  $Z$  are each selected from the group consisting of O, N, S and  $(CH_2)_n$  where  $n$  is an integer from 1 to about 7,



where  $X$ ,  $Y$  and  $Z$  are each selected from the group consisting of N and CH,

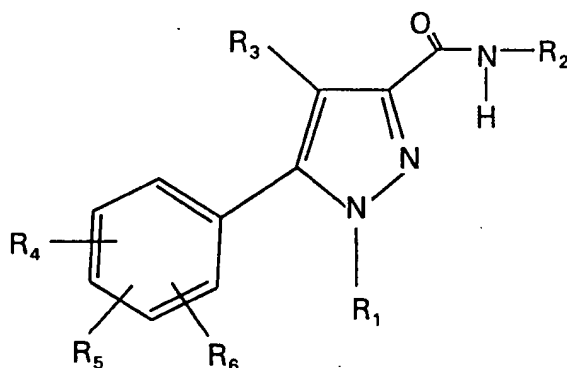


where  $R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  and phenyl,



where R is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ .

2. A method of preferentially binding to the cannabinoid receptors in an individual or animal comprising administering to the individual or animal a therapeutically effective amount of a compound having the formula



and physiologically acceptable salts thereof, wherein:

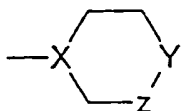
$R_1$  is a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nZ$  where n is an integer from 1 to about 10 and Z is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ ;

$R_3$  is selected from the group consisting of H and a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nCH_3$  where n is an integer from 0 to about 3;

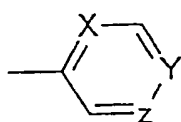
$R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,

$N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , phenyl and phenyl with at least one substituent from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ , and  $NH_2$ ; and

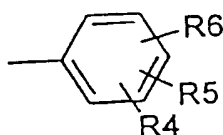
$R_2$  is selected from the group consisting of naphthyl,



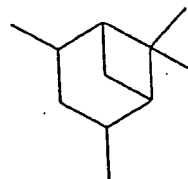
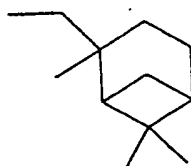
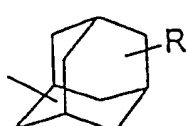
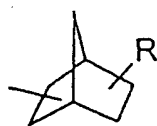
where X is selected from the group consisting of N and CH and Y and Z are each selected from the group consisting of O, N, S and  $(CH_2)_n$  where n is an integer from 1 to about 7,



where X, Y and Z are each selected from the group consisting of N and CH,

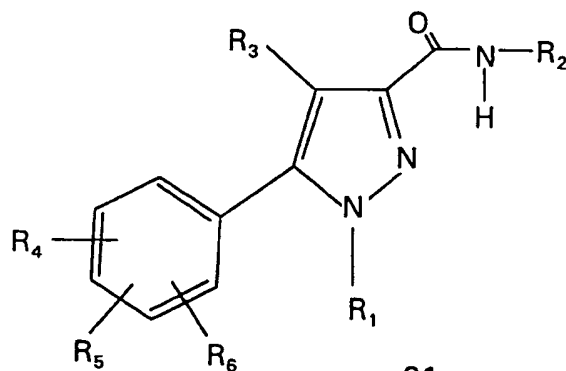


where  $R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , phenyl and



where R is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ .

3. A pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of a compound having the formula



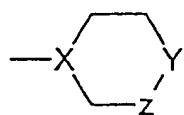
and physiologically acceptable salts thereof, wherein:

$R_1$  is a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nZ$  where  $n$  is an integer from 1 to about 10 and  $Z$  is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ ;

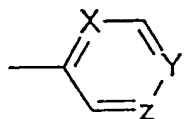
$R_3$  is selected from the group consisting of H and a branched or unbranched chain having the structure  $(CH_2)_nCH_3$  where  $n$  is an integer from 0 to about 3;

$R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , phenyl and phenyl with at least one substituent from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ , and  $NH_2$ ; and

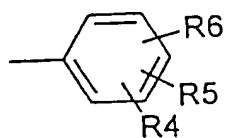
$R_2$  is selected from the group consisting of naphthyl,



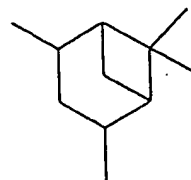
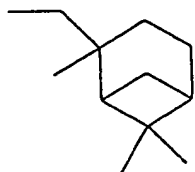
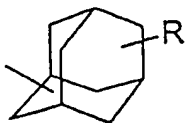
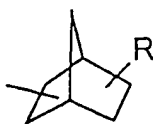
where  $X$  is selected from the group consisting of N and Ch and  $Y$  and  $Z$  are each selected from the group consisting of O, N, S and  $(CH_2)_n$  where  $n$  is an integer from 1 to about 7,



where  $X$ ,  $Y$  and  $Z$  are each selected from the group consisting of N and CH,



where  $R_4$ ,  $R_5$  and  $R_6$  are each selected from the group consisting of halogen,  $N_3$ , NCS,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , phenyl and



where  $R$  is selected from the group consisting of H, halogen,  $N_3$ , NCS, CN, OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$  and  $CH=CH_2$ .

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/41239

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC(7) : C07D 231/14; A61K 31/415

US CL : 548/374.1; 514/406

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 548/374.1; 514/406

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	US 6,127,399 A (YUAN) 03 October 2000(03/10/00), see entire document, especially claims 1-4.	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*E* earlier document published on or after the international filing date	*Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*L* document which may throw doubts on priority claims, or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Z* document member of the same patent family
*U* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

22 JANUARY 2001

Date of mailing of the international search report

13 MAR 2001

Name and mailing address of the ISA-US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

R. W. RAMSUEER

Telephone No. (703) 308-1235



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US00/41239

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-3.(parts)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Please See Extra Sheet.
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT:US00/41239

## BOX I. OBSERVATIONS WHERE CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE

2. Where no meaningful search could be carried out, specifically:

The multitude of variables and their permutations and combinations (e.g. R1, R2, R3, R4, X, Y, Z, etc.) result in claimed subject matter which is voluminous in scope that no meaningful complete search can be given. Note also that the claimed subject matter lacks a significant structural element that qualifies as the special technical feature that clearly defines a contribution over the art. The subject matter claimed contains a phenylpyrazolecarbonyl N group which does not define a contribution over the prior art. Therefore, the first discernible invention as found in the Examples (i.e. compounds 1-2 and 4-12, the pharmaceutical compositions and the method of preferentially binding to the cannabinoid receptors utilizing said compounds) as covered by claims 1-3, has been searched.

**BEST AVAILABLE COPY**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
10 mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/32629 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 231/54, A61K 31/416, A61P 29/00, 37/00

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;  
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris  
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/03047

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international:  
2 novembre 2000 (02.11.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/13847 3 novembre 1999 (03.11.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

Publiée:

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): BARTH,  
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680  
Saint-Georges-d'Orques (FR). MILLAN, Joseph  
[FR/FR]; 106, rue des Cigales, F-34990 Juvignac (FR).  
OUSTRIC, Didier [FR/FR]; 1, rue de la Lucque, F-34920  
Le Crès (FR). RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue  
des Fontardies, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR).  
VERNHET, Martine [FR/FR]; 7, rue des Tourmalines,  
F-34000 Montpellier (FR).

— Avec rapport de recherche internationale.

— Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: 1-BENZYLPIRAZOLES-3-CARBOXYLIC ACID TRICYCLIC DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR  
ANTAGONISTS

(54) Titre: DERIVES TRYCYCLIQUES D'ACIDES 1-BENZYLPIRAZOLE-3-CARBOXYLIQUE COMME ANTAGONISTES  
DES RECEPTEURS DE CANNABINOIDES

(57) Abstract: The invention concerns 1-benzylpyrazole-3-carboxylic acid tricyclic derivatives of formula W<sub>4</sub> wherein: X repre-  
sents a (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> group and R<sub>1</sub> represents a non-aromatic C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> carbocyclic radical. The invention also concerns the method for  
preparing said derivatives and medicines containing them. The compounds of formula (I) have an activity towards cannabinoid CB<sub>2</sub>  
receptors.

(57) Abrégé: Dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique de formule W<sub>4</sub> dans laquelle: X représente un groupe  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> et R<sub>1</sub> représente un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; leur procédé de préparation et les compositions phar-  
maceutiques en contenant. Les composés de formule (I) sont actifs sur les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>.

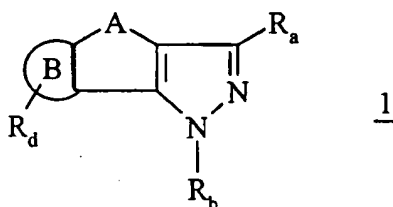
WO 01/32629 A1

## DERIVES TRICYCLIQUES D'ACIDES 1-BENZYLPIRAZOLE-3-CARBOXYLIQUE COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE CANNABINOIDES

5 La présente invention a pour objet des composés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant. Les composés de l'invention sont des dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique.

10 Les demandes de brevet EP-A-576 357, EP-A-658 546 et WO-97/19063 décrivent des dérivés du pyrazole présentant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes. Plus particulièrement, la demande de brevet EP-A-656 354 revendique le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide et ses sels pharmaceutiquement acceptables qui présentent une très bonne affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>. La demande de brevet EP-  
15 A-868 420 décrit des dérivés de pyrazole-3-carboxamide substitué en 1 du pyrazole par un groupe benzyle diversement substitué.

20 La demande de brevet internationale WO-96/09304 décrit des composés inhibant la cyclooxygénase, plus spécifiquement la cyclooxygénase-2. Ces composés utiles dans le traitement de l'inflammation et des maladies inflammatoires répondent à la formule :



dans laquelle :

A, B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>d</sub> ont différentes significations.

25 On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique qui possèdent une très bonne affinité pour les récepteurs CB<sub>2</sub> des cannabinoïdes et sont utiles dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

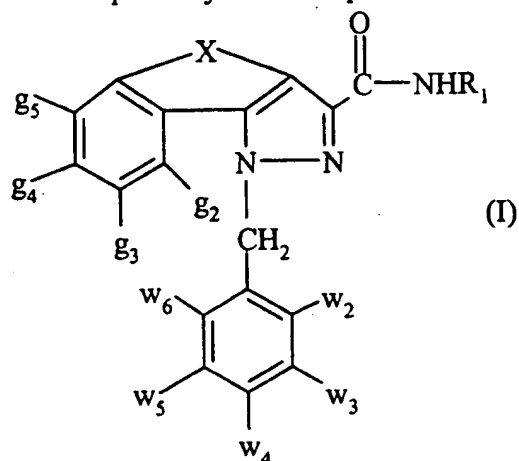
Le Δ<sup>9</sup>-THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

30 Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., Pharmacol. and

Experimental Ther., 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Mol. Pharmacol., 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

La caractérisation des récepteurs a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques des récepteurs aux cannabinoïdes tels que les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) ou le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

La présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- X- représente un groupe  $-(CH_2)_n-$  ;
- n est égal à 1 ou 2 ;
- g2, g3, g4, g5, w2, w3, w4, w5, w6 sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, un nitro ;
- R<sub>1</sub> représente un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

ainsi que leurs sels et leurs solvats.

Par alkyle, on entend des alkyles droits ou ramifiés. Les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle étant préférés.

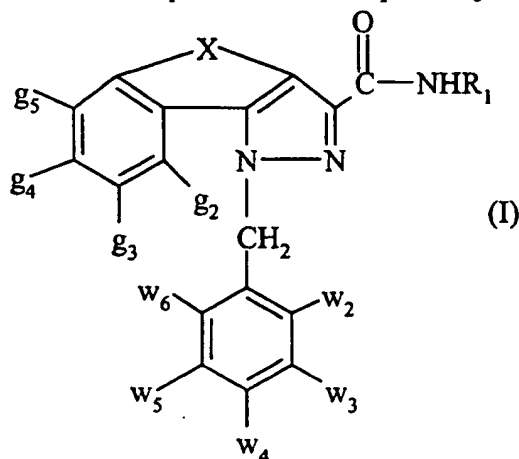
Par radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, on entend un radical saturé, mono ou polycyclique, condensé ou ponté. Ces radicaux comprennent en particulier les radicaux suivants : cyclopentyle, cyclohexyle, adamantyle, bicyclo[3.2.1]octyle, ainsi que le 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptyle ou fenchyle, le 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-yle.

Par halogène, on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Les sels éventuels des composés de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le

sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, l'oxalate, le fumarate, le naphthalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate, le méthylènesulfonate, le benzènesulfonate ou le succinate.

5 La présente invention a tout particulièrement pour objet des composés de formule:



dans laquelle :

- X- représente un groupe  $-(CH_2)_n-$  ;
- n est égal à 1 ou 2 ;
- g2, g3, g4, g5, w2, w3, w4, w5, w6 sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy, un ((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylthio, un nitro ;
- R<sub>1</sub> représente un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

ainsi que leurs sels et leurs solvats.

Parmi les composés de formule (I), on préfère ceux dans lesquels g2, g5, w5, w6 représentent l'hydrogène et g3, g4, w2, w3 et w4 ont l'une des valeurs définies ci-dessus pour les composés de formule (I) hormis l'hydrogène. Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans lesquels w2, w3 et w4 représentent le chlore ou un méthyle et g3 et g4 représente le chlore, le brome ou un méthyle, les autres substituants w et g étant l'hydrogène.

On préfère également les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical carbocyclique choisi parmi : le 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yle, le bicyclo[3.2.1]oct-3-yle, le 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-yle.

Parmi les composés de formule (I) on distingue ceux dans lesquels -X- représente un groupe  $-CH_2-CH_2-$ , et ceux dans lesquels -X- représente un groupe  $-CH_2-$ . Les composés de formule (I) dans laquelle -X- représente  $-CH_2-$  sont préférés.

Dans la présente description, on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

EtOH : éthanol

5 MeOH : méthanol

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

LiHMDS : sel de lithium de l'hexaméthylsilazane

(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub> : oxalate d'éthyle

10 APTS : acide paratoluènesulfonique

PPA : acide polyphosphorique

DIBAL : diisobutyl aluminium hydruure

AcOH : acide acétique

TA : température ambiante

15 F : point de fusion

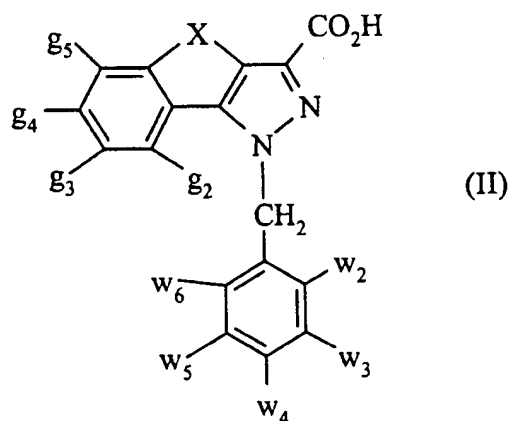
Eb : point d'ébullition

p : pression

RMN : résonance magnétique nucléaire. Les spectres RMN sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO d<sub>6</sub>

20 s: singulet ; d : doublet ; t : triplet ; m : massif ou multiplet.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé selon l'invention, de ses sels et de ses solvats. Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



25

dans laquelle -X- et g<sub>2</sub>, g<sub>3</sub>, g<sub>4</sub>, g<sub>5</sub>, w<sub>2</sub>, w<sub>3</sub>, w<sub>4</sub>, w<sub>5</sub>, w<sub>6</sub> sont tels que définis ci-dessus pour (I), avec un composé de formule NH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> (III), dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus pour (I).

La réaction est effectuée en milieu basique, par exemple en présence de triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

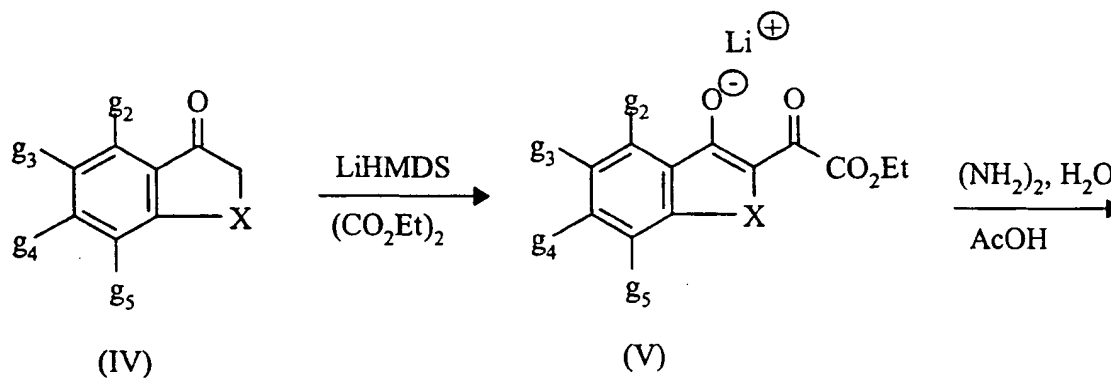
Ainsi par le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide de formule (II) obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II) dans un solvant inerte tel que le benzène ou le toluène ou un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Une variante au mode opératoire consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine.

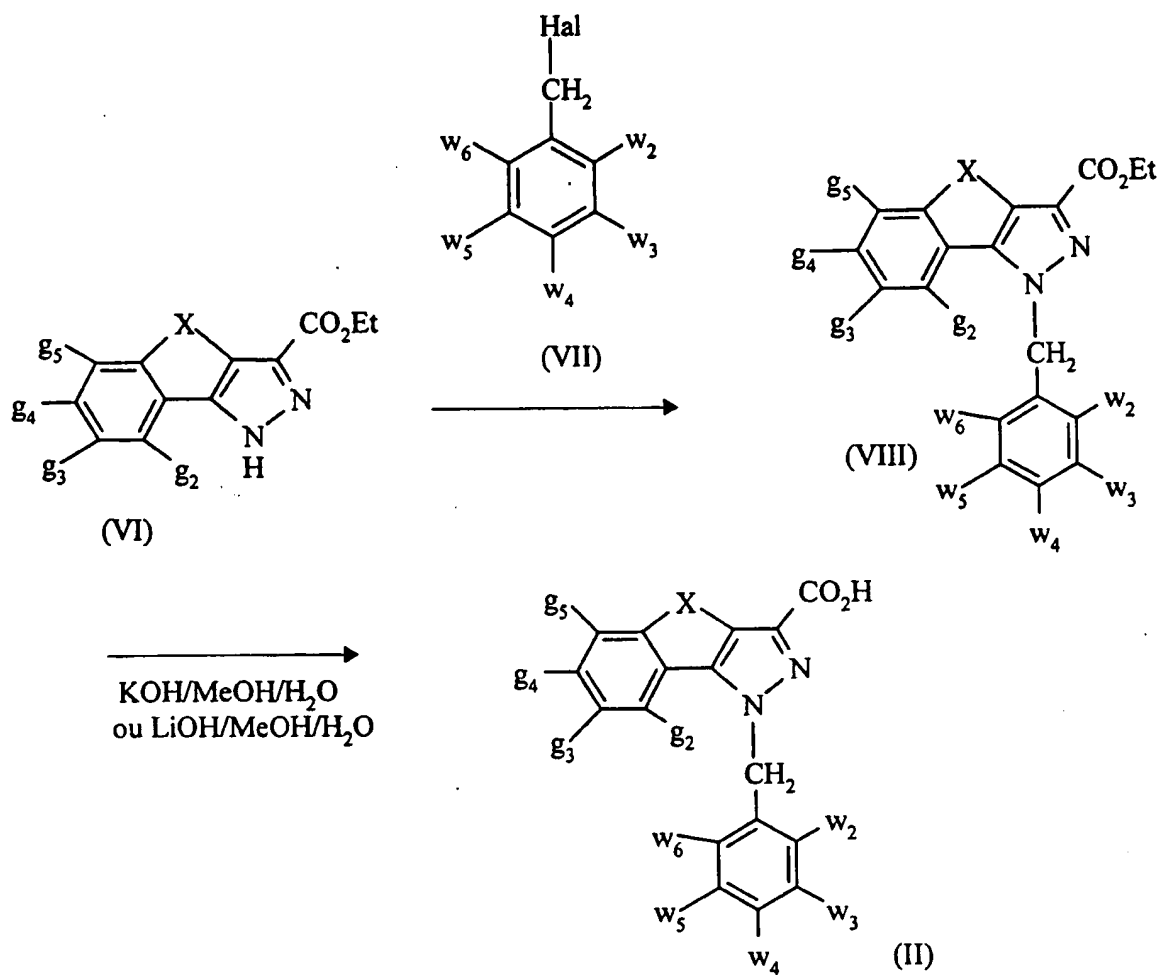
L'acide de départ (II) est nouveau et constitue un autre aspect de la présente invention, ses dérivés fonctionnels sont également nouveaux, notamment son chlorure d'acide et son ester alkylique en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

L'acide de formule (II) peut être obtenu en suivant le schéma réactionnel ci-après :

SCHEMA 1

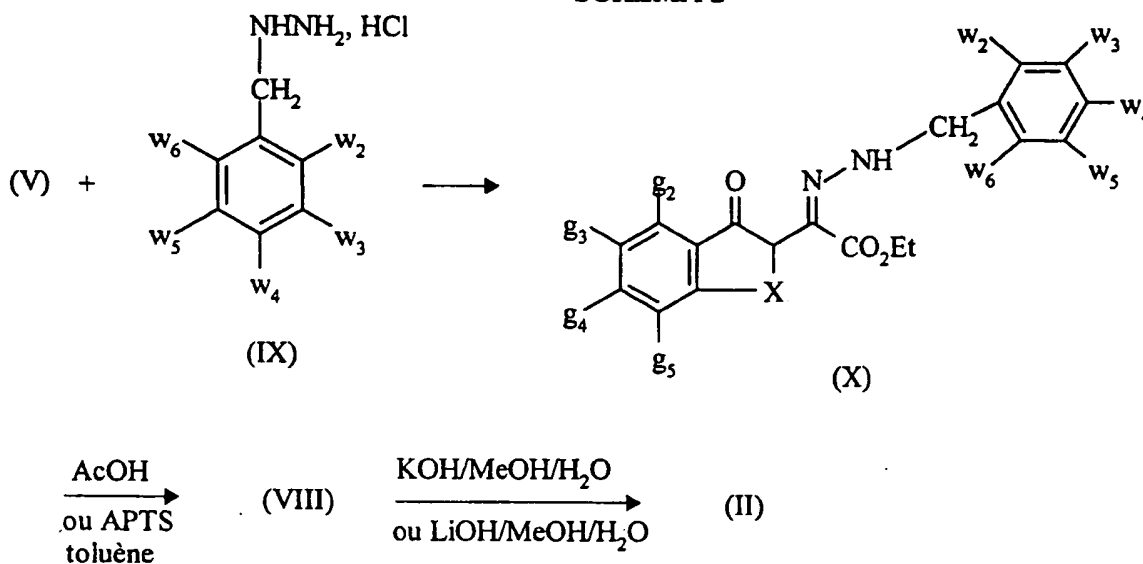




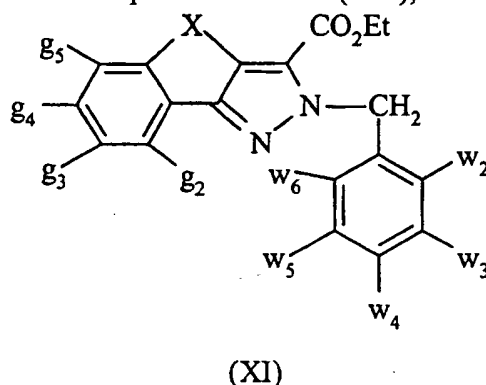


L'acide de formule (II) peut également être préparé par action d'un dérivé de la benzylhydrazine de formule (IX) sur un composé de formule (V), selon le SCHEMA 2 ci-après.

SCHEMA 2

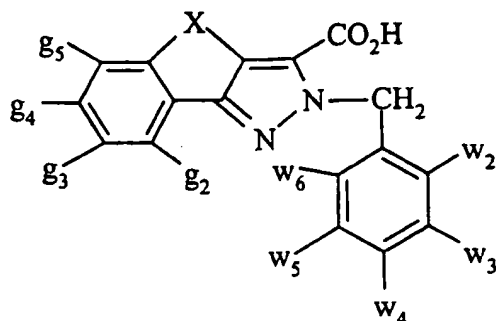


En utilisant le procédé selon le SCHEMA 1, par action du dérivé d'halogénure de benzyle de formule (VII) sur le composé de formule (VI), il peut également se former un isomère de position du composé de formule (VIII), à savoir un composé de formule



De même, en utilisant le procédé selon le SCHEMA 2, par action du dérivé de benzylhydrazine de formule (IX) dans laquelle  $w_2$  à  $w_6$  sont tels que définis ci-dessus pour (I), il peut également se former un isomère de position du composé de formule (VIII), à savoir un composé de formule (XI).

Pour obtenir l'acide de formule (II), on peut soit séparer les 2 isomères de formule (VIII) et (XI), soit effectuer l'hydrolyse du mélange des isomères (VIII) et (XI) pour préparer un mélange de l'acide de formule (II) et de son isomère de formule :



(XII)

La séparation des isomères est effectuée par des méthodes classiques, par exemple par chromatographie ou par cristallisation.

Les composés de formule (IV) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Par exemple, les tétralones de formule (IV) dans laquelle -X- représente -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que décrites dans Synthetic Communications, 1991, 21, 981-987.

On prépare le sel de lithium de formule (V) par action du sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane puis de l'oxalate d'éthyle.

Par action de l'hydrate d'hydrazine, puis chauffage en présence d'acide acétique ou en présence d'acide paratoluènesulfonique dans le toluène, on prépare le composé de formule (VI). On traite ensuite le composé de formule (VI) par une base forte telle que l'hydruure de sodium ou l'amidure de sodium dans un solvant puis on fait agir un halogénure de benzyle de formule (VII) dans laquelle Hal représente un halogène, de préférence le chlore ou le brome et w<sub>2</sub>-w<sub>6</sub> sont tels que définis ci-dessus pour (I). On effectue ensuite une saponification selon les méthodes classiques, par exemple en présence de potasse ou d'hydroxyde de lithium dans le méthanol, pour obtenir l'acide attendu de formule (II).

Les halogénures de benzyle de formule (VII) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

D'une manière générale, les composés de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de brome peuvent être préparés par action du N-bromosuccinimide sur les dérivés correspondants de méthylbenzène en présence de peroxyde de dibenzoyl. On peut également préparer un bromure de benzyle à partir d'un alcool benzylique correspondant par action de l'acide bromhydrique en solution dans l'eau ou dans l'acide acétique. On peut aussi utiliser l'action du tribromure de phosphore sur un alcool benzylique correspondant pour préparer un composé de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de brome.

Les composés de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome d'iode peuvent être préparés par action de l'iodure de sodium sur un composé de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de chlore dans un solvant tel que l'acétone ou la butan-2-one.

5 Les composés de formule (VII) dans laquelle Hal représente un atome de chlore peuvent être préparés par action du chlorure de thionyle sur un alcool benzylique correspondant.

10 Les dérivés aminés de départ de formule (III) sont connus ou préparés par des méthodes connues, en particulier celles décrites dans EP-A-868 420. La (1S)-endo-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine est préparée selon J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3360 ou selon J. Med. Chem., 1991, 34, 1003-1010. La bicyclo[3.2.1]octan-3-ylamine est préparée selon H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369.

15 Le composé de formule (I) obtenu par le procédé selon l'invention est isolé, sous forme de base libre ou de sel ou de solvate, selon les techniques conventionnelles.

20 Le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée en un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphtalènesulfonate.

25 Lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>, dans les conditions expérimentales décrites par Devane et al., Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605-613.

30 Plus particulièrement, les composés de la présente invention, tels quels ou sous forme d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>, ayant un K<sub>i</sub> inférieur à 5.10<sup>-7</sup>M. Ils sont au moins 10 fois plus actifs sur les récepteurs CB<sub>2</sub> que sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et sont actifs par voie orale.

D'autre part, leur nature antagoniste a été démontrée par les résultats dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase induite par la forskoline comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharm. Exp. Therap., 1998, 284, 644-650.

La toxicité des composés (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou de l'un de leurs sels et solvats pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>.

Les maladies pour le traitement desquelles les composés (I) et, éventuellement leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être utilisés sont les pathologies impliquant les cellules du système immunitaire ou les désordres immunitaires, par exemple le SIDA, les maladies autoimmunes, les maladies associées aux transplantations d'organes, les maladies infectieuses, les maladies allergiques, les maladies du système gastrointestinal par exemple la maladie de Crohn, le syndrome du colon inflammatoire (inflammatory bowel disease) ; plus particulièrement on peut citer les maladies autoimmunes suivantes : lupus érythémateux disséminé, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, arthrite réactive, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet, anémies autoimmunes hémolytiques, sclérose en plaque, psoriasis. Les maladies allergiques à traiter peuvent être du type hypersensibilité immédiate ou retardé, asthme par exemple. De même les composés et leurs sels éventuels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour traiter les vascularites, les infections parasitaires, les infections virales, les infections bactériennes, l'amylose, les maladies affectant les lignées du système lymphohématopoïétique.

Les composés selon l'invention sont également utiles comme antiinflammatoire, comme antiartritique, comme analgésique, dans le traitement et la prévention des vertiges, de l'émésis et des nausées, en particulier les nausées induites par des agents anticancéreux, dans le traitement du diabète et dans le traitement des maladies oculaires, par exemple l'hypertension oculaire ou le glaucome.

De plus, les composés selon l'invention peuvent être utiles dans le traitement de certaines maladies du système nerveux central ou périphérique, par exemple l'épilepsie, les désordres psychotiques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Tourette, la chorée de Huntington, ainsi que dans le traitement de certains cancers.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des maladies ci-dessus qui consiste à administrer à un patient en ayant besoin une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Par ailleurs, les composés (I) selon l'invention, tels quels ou sous forme radiomarquée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et le marquage des récepteurs périphériques CB<sub>2</sub> aux cannabinoïdes. Cela constitue un aspect ultérieure de la présente invention.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage.

10 Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de  
15 formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates. Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par  
20 jour, plus particulièrement de 2 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est  
25 déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré  
30 sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration  
35 topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,1 à 1000 mg, avantageusement de 0,5 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

5 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou  
10 d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu  
15 dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

20 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés  
25 avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intra-oculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants  
30 pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse, on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que  
35 le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie

intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades ou des gels.

5 Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoirs dans lesquels le principe actif peut être en solution alcoolique.

10 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

15 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

20 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

#### PREPARATIONS

25 PREPARATION 1.1 Ester éthylique de l'acide 6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

(VI) : X = CH<sub>2</sub>, g<sub>4</sub> = Cl

A) Ester éthylique du sel de lithium de l'acide (5-chloro-1-oxidoindan-2-yl)oxoacétique.

30 On prépare une solution de 4,42 g de LiHMDS à -60°C dans 140 ml d'Et<sub>2</sub>O et on ajoute goutte à goutte une solution de 4,0 g de 5-chloroindan-1-one dans 10 ml d'Et<sub>2</sub>O. On laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température jusqu'à -30°C puis on ajoute 3,6 ml d'oxalate d'éthyle. Après 18 heures sous agitation à TA, le précipité jaune obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide. On obtient 6,42 g du composé attendu.

35 B) Ester éthylique de l'acide 6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.



On ajoute 0,56 ml d'hydrate d'hydrazine à une solution refroidie au bain de glace contenant 3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'acide acétique. On chauffe à reflux pendant 18 heures puis on verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau glacée. On filtre, lave à l'eau puis sèche sous vide pour obtenir 2,62 g du composé attendu, F = 190°C.

RMN : 1,25 ppm : t : 3H ; 3,70 ppm : s : 2H ; 4,25 ppm : q : 2H ; 7,25-7,65 ppm : m : 3H ; 13,80 ppm : s : 1H.

#### PREPARATION 1.2

Ester éthylique de l'acide 6-chloro-7-méthyl-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

(VI) : X = CH<sub>2</sub>, g<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, g<sub>4</sub> = Cl

A) 3-Chloro-1-(4-chloro-3-méthylphényl)propan-1-one.

On mélange 23,43 ml de 2-chlorotoluène et 26,6 g de chlorure de 3-chloropropionyle dans 25 ml de sulfure de carbone et on ajoute en 45 minutes 32 g de AlCl<sub>3</sub> dans 125 ml de sulfure de carbone. Après 3 heures sous agitation à TA, on évapore le solvant puis on ajoute 1 litre d'eau. On extrait le milieu réactionnel à l'éther puis au benzène, puis on lave la phase organique par une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis par de l'eau. On sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis on chromatographie le résidu sur colonne de silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (5/95 ; v/v). On obtient 27,25 g du composé attendu.

RMN : 2,4 ppm : s : 3H ; 3,6 ppm : t : 2H ; 3,9 ppm : t : 2H ; 7,6 ppm : m : 1H ; 7,8 ppm : m : 1H ; 8 ppm : m : 1H.

B) 5-Chloro-6-méthylindanone.

A 30,67 g du composé préparé à l'étape précédente, on ajoute lentement et sous forte agitation 250 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. On chauffe à 90°C pendant une heure puis on verse sur de la glace. On extrait à l'éther puis on sèche la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (5/95 ; v/v). On obtient 1,8 g du composé attendu.

RMN : 2,3 ppm : s : 3H ; 2,5-2,6 ppm : m : 2H ; 2,9-3 ppm : m : 2H ; 7,5 ppm : s : 1H ; 7,6 ppm : s : 1H.

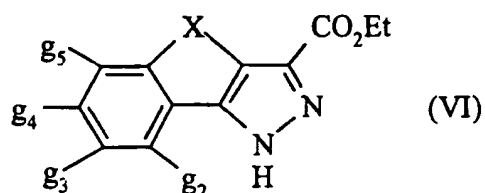
C) Ester éthylique de l'acide 6-chloro-7-méthyl-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

On procède ensuite comme décrit à la PREPARATION 1.1 aux étapes A et B pour préparer le composé attendu.

RMN : 1,2 ppm : t : 3H ; 2,3 ppm : s : 3H ; 3,6 ppm : s : 2H ; 4,2 ppm : q : 2H ; 7,4 ppm : s : 1H ; 7,5 ppm : s : 1H ; 13,7 ppm : s : 1H.

En procédant selon la PREPARATION 1.1 on prépare les composés décrits dans le TABLEAU 1.

TABLEAU 1



Préparation	X	g <sub>2</sub>	g <sub>3</sub>	g <sub>4</sub>	g <sub>5</sub>	F° C
1.3	CH <sub>2</sub>	H	H	Br	H	RMN : 1,4 ppm : t : 3H ; 3,8 ppm : s : 2H ; 4,4 ppm : q : 2H ; 7,6-7,8 ppm : m : 2H ; 7,9 ppm : s : 1H ; 13,9 ppm : s : 1H
1.4	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	170°C

## PREPARATION 2.1

Acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

II, X = CH<sub>2</sub> ; g<sub>4</sub> = w<sub>2</sub> = w<sub>4</sub> = Cl.

A) Ester éthylique de l'acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

On prépare une suspension de 2,48 g du composé obtenu à la PREPARATION 1 dans 50 ml de toluène et on ajoute en 3 fois 0,45 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile, puis on chauffe à 65°C pendant 1 heure. Après retour à TA, on ajoute 1,38 ml de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle puis on chauffe à reflux pendant 44 heures. On ajoute 100 ml d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturé, on filtre le milieu, puis la phase organique est évaporée sous vide et le résidu est mélangé avec le précipité et trituré dans AcOEt. On filtre, lave par AcOEt puis sèche sous vide pour obtenir 3,00 g du composé attendu, F = 168°C.

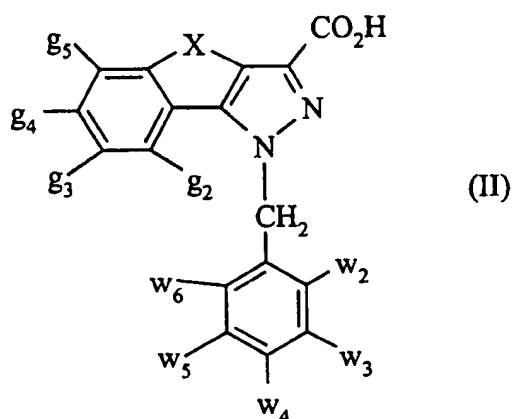
B) Acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

On place 2,97 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml de MeOH, on ajoute 1,01 g de KOH dans 10 ml d'eau puis on chauffe à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange contenant 200 ml d'eau glacée et 20 ml d'HCl à 10 %. On filtre, lave à l'eau puis sèche sous vide pour obtenir 2,50 g du composé attendu,  $F > 260^{\circ}\text{C}$ .

RMN : 3,75 ppm : s : 2H ; 5,80 ppm : s : 2H ; 7,05 ppm : d : 1H ; 7,30-7,80 ppm : m : 5H.

En procédant selon la PREPARATION 2.1, on prépare les composés décrits dans le TABLEAU ci-après.

TABLEAU 2



Préparation	X	g3	g4	w2	w3	w4	RMN/ $F^{\circ}\text{C}$
2.2	-CH <sub>2</sub> -	H	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	2,2 ppm : s : 3H ; 3,8 ppm : s : 2H ; 5,7 ppm : s : 2H ; 7-7,8 ppm : m : 6H ; 12,4-13 ppm : m : 1H.
2.3	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	2,2 ppm : s : 3H ; 3,6 ppm : s : 2H ; 5,5 ppm : s : 2H ; 7 ppm : s : 4H ; 7,4 ppm : s : 2H ; 7,7 ppm : s : 1H.
2.4	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	Cl	Cl	3,7 ppm : s : 2H ; 5,7 ppm : s : 2H ;

Préparation	X	g3	g4	w2	w3	w4	RMN/F°C
							7,2-7,3 ppm : dd : 1H ; 7,5-7,7 ppm : m : 4H ; 7,8 ppm : s : 1H.
2.5	CH <sub>2</sub>	H	Br	Cl	H	Cl	3,7 ppm : s : 2H ; 4-5 ppm : m : 1H ; 5,6 ppm : s : 2H ; 6,9 ppm : d : 1H ; 7,2-7,4 ppm : dd : 1H ; 7,7 ppm : s : 1H ; 7,8 ppm : s : 1H.
2.6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl	Cl	2,4 ppm : s : 3H ; 3,8 ppm : s : 2H ; 4,2-4,4 ppm : m : 1H ; 5,8 ppm : s : 2H ; 7,3 ppm : d : 1H ; 7,7 ppm : t : 1H ; 7,9 ppm : d : 1H.
2.7	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	H	Cl	2,90 ppm : s : 2H ; 5,70 ppm : s : 2H ; 6,65 ppm : d : 1H ; 7,20-7,70 ppm : m : 4H
2.8	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Cl	276°C
2.9	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	CF <sub>3</sub>	263°C
2.10	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OMe	H	Cl	Cl	221°C

## PREPARATION 3

7,7-Diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-ylamine, chlorhydrate.

A) 7,7-Diméthylbicyclo[4.1.0]heptan-3-one oxime.

5

On dissout 5 g de 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-one dans 25 ml de MeOH et 18 ml de CHCl<sub>3</sub> et on ajoute 3,77 g d'hydroxylamine et 5,9 g d'acétate de sodium dissous dans 100 ml d'eau. On chauffe à reflux pendant 56 heures puis on refroidit. On extrait à l'éther puis on sèche la phase étherée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore à sec. L'huile obtenue (6,56 g) est utilisée telle quelle à l'étape suivante.

B) 7,7-Diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-ylamine, chlorhydrate.

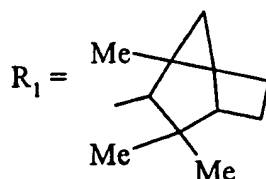
On dissout 6,5 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 150 ml d'EtOH et on place dans une bombe à hydrogène. On ajoute 3 ml de  $\text{CHCl}_3$  et 1,5 g de  $\text{PtO}_2$  puis on laisse sous atmosphère d' $\text{H}_2$  à une pression de 7,8 bars pendant 72 heures. On filtre sur Célite<sup>®</sup>, évapore à sec, puis on reprend par de l'éther essore et sèche sous vide. On obtient 3,37 g du composé attendu.

RMN : 0,95 ppm : s : 3H ; 1,10 ppm : s : 3H ; 1,50-2,30 ppm : m : 8H ; 3,40-3,55 ppm : m : 1H ; 8,00 ppm : s : 2H.

#### EXEMPLE 1

N-[(1S)1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl-6-chloro-1-(2,4-dichlorobenzyl)-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide.

I, X =  $\text{CH}_2$  ;  $g_4 = w_2 = w_4 = \text{Cl}$  ;



A) Chlorure de l'acide 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-chloro-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylique.

On mélange 2,45 g du composé obtenu à la PREPARATION 2.1 dans 35 ml de toluène et 1,36 ml de  $\text{SOCl}_2$  et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore le solvant sous vide puis on reprend le résidu par 30 ml de toluène et évapore à sec (2 fois). On obtient 2,59 g du composé attendu.

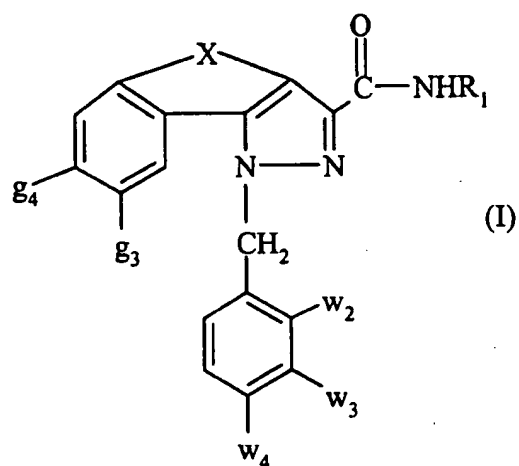
B) N-[(1S)1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl-6-chloro-1-(2,4-dichlorobenzyl)-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide.

On ajoute goutte à goutte une solution de 0,80 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM sur une solution, refroidie à  $0^\circ\text{C}$  de 0,37 g de (1S)-endo-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptyl-2-ylamine et 0,55 ml de  $\text{NEt}_3$  dans 20 ml de DCM. On laisse sous agitation à TA pendant 16 heures puis on verse le milieu réactionnel sur 100 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, évapore le solvant, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange AcOEt/toluène (1/9 ; v/v). Le composé obtenu cristallise dans l'éther isopropylique. On obtient 0,46 g, F =  $157^\circ\text{C}$ .


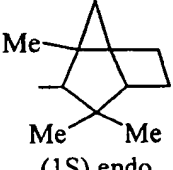
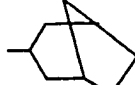
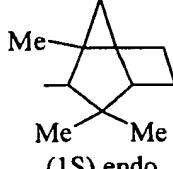
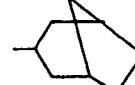
RMN : 0,75 ppm : s : 3H ; 1,00-1,75 ppm : m : 13H ; 3,65 ppm : d : 1H ; 3,80 ppm : s : 2H ; 5,80 ppm : s : 2H ; 6,90-7,10 ppm : m : 2H ; 7,35-7,45 ppm : m : 2H ; 7,55-7,70 ppm : m : 3H.

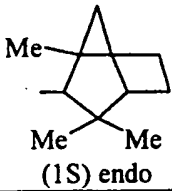
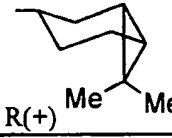
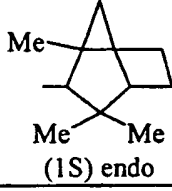
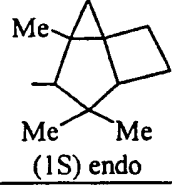
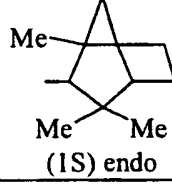
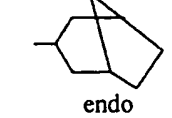
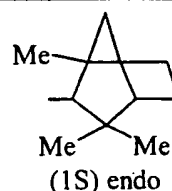
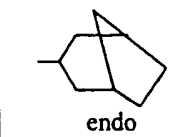
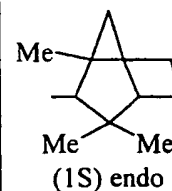
En procédant selon l'EXEMPLE 1, on prépare les composés selon l'invention décrit dans le TABLEAU ci-après.

TABLEAU 3

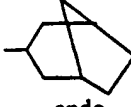
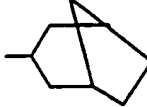
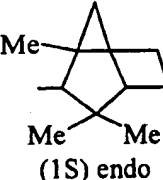
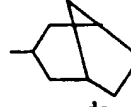
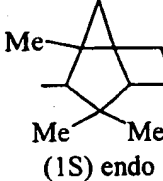
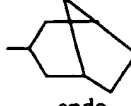


5

Exemples	X	g <sub>3</sub>	g <sub>4</sub>	w <sub>2</sub>	w <sub>3</sub>	w <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	α <sub>D</sub>	F
2	CH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	H	Cl	 endo		197
3	CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	Cl	Cl	 Me Me Me (1S) endo	-6,9 (c=1, MeOH)	158
4	CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	Cl	Cl	 endo		93
5	CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	 Me Me Me (1S) endo	-9,6 (c = 1 ; MeOH)	78-83
6	CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	 endo		74-78

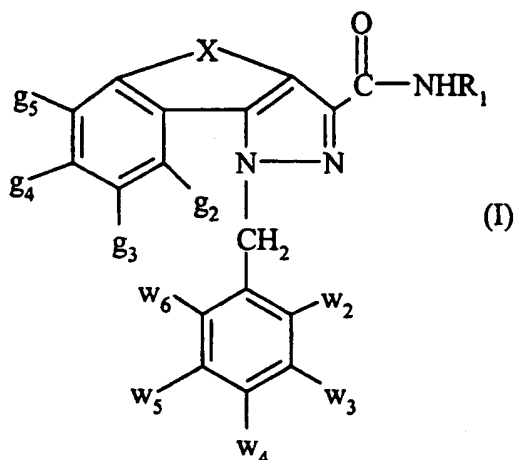
Exemples	X	g3	g4	w2	w3	w4	R <sub>1</sub>	$\alpha_D$	F
7	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	 (1S) endo	-14,2 (c=1, EtOH)	78
8	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	 R(+)	-18,3 (c=1, EtOH)	105
9	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	Cl	Cl	 (1S) endo	-10,3 (c=1, EtOH)	149
10	CH <sub>2</sub>	H	Br	Cl	H	Cl	 (1S) endo	-7,2 (c=1, EtOH)	92
11	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl	Cl	 (1S) endo	-7,3 (c=1, EtOH)	100
12	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl	Cl	 endo		90
13	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	Cl	Cl	H	Cl	 (1S) endo	-1,2 (c=1, EtOH)	97
14	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OMe	H	Cl	Cl	 endo		172
15	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OMe	H	Cl	Cl	 (1S) endo	-8,1 (c = 1 ; CHCl <sub>3</sub> )	104



Exemples	X	g <sub>3</sub>	g <sub>4</sub>	w <sub>2</sub>	w <sub>3</sub>	w <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	$\alpha_D$	F
16	CH <sub>2</sub>	H	Br	Cl	H	Cl	 endo		190
17	CH <sub>2</sub>	H	Br	Cl	H	Cl	 exo		196
18	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Cl	 Me Me (1S) endo	-8,8 (c = 1 ; MeOH)	82
19	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Cl	 endo		181
20	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	CF <sub>3</sub>	 Me Me (1S) endo	-5,9 (c = 1 ; MeOH)	85
21	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	CF <sub>3</sub>	 endo		87

## REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :



5 dans laquelle :

- X- représente un groupe  $-(CH_2)_n-$  ;

- n est égal à 1 ou 2 ;

- g<sub>2</sub>, g<sub>3</sub>, g<sub>4</sub>, g<sub>5</sub>, w<sub>2</sub>, w<sub>3</sub>, w<sub>4</sub>, w<sub>5</sub>, w<sub>6</sub> sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, un nitro ;

- R<sub>1</sub> représente un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

ainsi que ses sels et ses solvats.

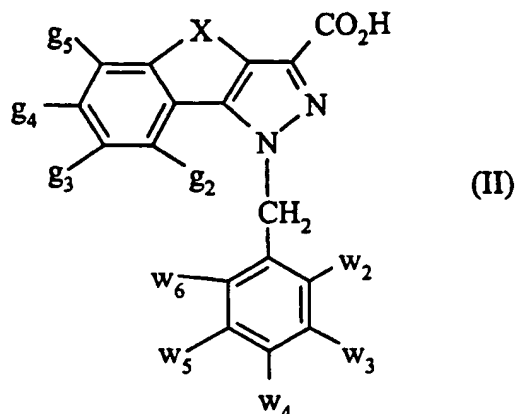
2. Un composé selon la revendication 1 dans lequel g<sub>2</sub>, g<sub>5</sub>, w<sub>5</sub>, w<sub>6</sub> représentent l'hydrogène.

3. Un composé selon la revendication 2 dans lequel w<sub>2</sub>, w<sub>3</sub> et w<sub>4</sub> représentent le chlore ou un méthyle et g<sub>3</sub> et g<sub>4</sub> représente le chlore, le brome ou un méthyle.

4. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical carbocyclique choisi parmi : le 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-2-yle, le bicyclo[3.2.1]oct-3-yle, le 7,7-diméthylbicyclo[4.1.0]hept-3-yle.

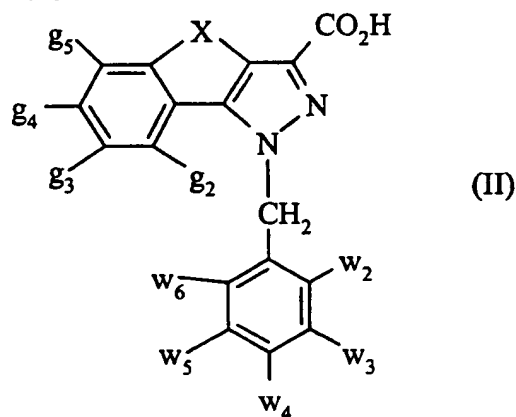
5. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle -X- représente -CH<sub>2</sub>-.

6. Un procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



dans laquelle -X- et  $g_2$ ,  $g_3$ ,  $g_4$ ,  $g_5$ ,  $w_2$ ,  $w_3$ ,  $w_4$ ,  $w_5$ ,  $w_6$  sont tels que définis à la revendication 1 pour (I), avec un composé de formule  $NH_2R_1$  (III), dans laquelle  $R_1$  est tel que défini à la revendication 1.

- 5 7. Un acide de formule :



dans laquelle  $g_2$ ,  $g_3$ ,  $g_4$ ,  $g_5$ ,  $w_2$ ,  $w_3$ ,  $w_4$ ,  $w_5$ ,  $w_6$  sont tels que définis à la revendication 1 ;  
et ses dérivés fonctionnels.

- 10 8. Un composé selon la revendication 7 dans lequel les dérivés fonctionnels sont choisis parmi le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en  $C_1$ - $C_4$  dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, tel que l'ester de *p*-nitrophényle ou l'acide libre activé, avec le N,N-dicyclohexyl carbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris
- 15 (diméthylamino)phosphonium.
9. Un composé selon la revendication 8 qui est le chlorure d'acide ou l'ester alkylique en  $C_1$ - $C_4$ .
10. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

- 5
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 sous forme d'unité de dosage.
  12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>.
  13. Utilisation selon la revendication 12 pour traiter les désordres immunitaires.
  14. Utilisation selon la revendication 12 comme antiinflammatoire.

DEMANDE DE BREVET FRANCAIS

pour :

"DERIVES TRICYCLIQUES D'ACIDE 1-BENZYLPIRAZOLE-3-CARBOXYLIQUE, LEUR PREPARATION, LES MEDICAMENTS EN CONTENANT".

au nom de :

SANOFI-SYNTHELABO

Invention de : Francis BARTH, Joseph MILLAN, Didier OUSTRIC, Murielle RINALDI, Martine VERNHET.

---

ABREGE DESCRIPTIF

Dérivés tricycliques d'acide 1-benzylpyrazole-3-carboxylique de formule :

$w_4$

dans laquelle :

X représente un groupe  $(CH_2)_n$ - et  $R_1$  représente un radical carbocyclique non aromatique en  $C_3$ - $C_{15}$  ; leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Les composés de formule (I) sont actifs sur les récepteurs aux cannabinoïdes  $CB_2$ .

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/03047

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/54 A61K31/416 A61P29/00 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 925 768 A (BARTH FRANCIS ET AL) 20 July 1999 (1999-07-20) claim 1 & EP 0 868 420 A 7 October 1998 (1998-10-07) cited in the application ---	1,10-14
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application claim 1 ---	1,10-14
A	US 5 696 143 A (TALLEY JOHN J ET AL) 9 December 1997 (1997-12-09) abstract ---	1,10,14
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2001

Date of mailing of the international search report

22/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03047

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 09304 A (SEARLE & CO ;TALLEY JOHN J (US); BERTENSHAW STEPHEN R (US); GRANET) 28 March 1996 (1996-03-28) cited in the application claim 1 ---	1,10,14
A	GB 1 382 773 A (SEARLE & CO) 5 February 1975 (1975-02-05) claims -----	1,10,14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5925768 A	20-07-1999	FR 2742148 A	13-06-1997
		AT 191211 T	15-04-2000
		AU 718763 B	20-04-2000
		AU 1101097 A	03-07-1997
		BR 9611986 A	17-02-1999
		CA 2239489 A	19-06-1997
		CN 1207731 A	10-02-1999
		CZ 9801775 A	14-10-1998
		DE 69607484 D	04-05-2000
		DE 69607484 T	26-10-2000
		EP 0868420 A	07-10-1998
		EP 0885889 A	23-12-1998
		ES 2148820 T	16-10-2000
		WO 9721682 A	19-06-1997
		GR 3033626 T	31-10-2000
		HU 9901244 A	30-08-1999
		JP 2000502080 T	22-02-2000
		NO 982589 A	03-08-1998
		NZ 323962 A	28-05-1999
		PL 327177 A	23-11-1998
		PT 868420 T	31-08-2000
		SI 868420 T	31-10-2000
		SK 75898 A	11-01-1999
		TR 9801041 T	21-08-1998
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A	14-03-2000
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A,B	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		RU 2141479 C	20-11-1999
		SG 68570 A	20-06-2000
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
US 5696143 A	09-12-1997	AU 3628395 A	09-04-1996
		WO 9609293 A	28-03-1996
WO 9609304 A	28-03-1996	US 5547975 A	20-08-1996
		AU 3548795 A	09-04-1996



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9609304 A		US 5565482 A US 5670532 A	15-10-1996 23-09-1997
GB 1382773 A	05-02-1975	US 3940418 A	24-02-1976

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No  
PCT/FR 00/03047

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07D231/54 A61K31/416 A61P29/00 A61P37/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 925 768 A (BARTH FRANCIS ET AL) 20 juillet 1999 (1999-07-20) revendication 1 & EP 0 868 420 A 7 octobre 1998 (1998-10-07) cité dans la demande ---	1,10-14
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande revendication 1 ---	1,10-14
A	US 5 696 143 A (TALLEY JOHN J ET AL) 9 décembre 1997 (1997-12-09) abrégé --- -/--	1,10,14
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe         </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <b>14 mars 2001</b>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <b>22/03/2001</b>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <b>De Jong, B</b>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. le Internationale No

PCT/FR 00/03047

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 09304 A (SEARLE & CO ;TALLEY JOHN J (US); BERTENSHAW STEPHEN R (US); GRANET) 28 mars 1996 (1996-03-28) cité dans la demande revendication 1 ---	1,10,14
A	GB 1 382 773 A (SEARLE & CO) 5 février 1975 (1975-02-05) revendications -----	1,10,14

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der le Internationale No

PCT/FR 00/03047

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5925768 A	20-07-1999	FR 2742148 A	13-06-1997
		AT 191211 T	15-04-2000
		AU 718763 B	20-04-2000
		AU 1101097 A	03-07-1997
		BR 9611986 A	17-02-1999
		CA 2239489 A	19-06-1997
		CN 1207731 A	10-02-1999
		CZ 9801775 A	14-10-1998
		DE 69607484 D	04-05-2000
		DE 69607484 T	26-10-2000
		EP 0868420 A	07-10-1998
		EP 0885889 A	23-12-1998
		ES 2148820 T	16-10-2000
		WO 9721682 A	19-06-1997
		GR 3033626 T	31-10-2000
		HU 9901244 A	30-08-1999
		JP 2000502080 T	22-02-2000
		NO 982589 A	03-08-1998
		NZ 323962 A	28-05-1999
		PL 327177 A	23-11-1998
		PT 868420 T	31-08-2000
		SI 868420 T	31-10-2000
		SK 75898 A	11-01-1999
		TR 9801041 T	21-08-1998
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A	14-03-2000
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A, B	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A, B	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		RU 2141479 C	20-11-1999
		SG 68570 A	20-06-2000
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
US 5696143 A	09-12-1997	AU 3628395 A	09-04-1996
		WO 9609293 A	28-03-1996
WO 9609304 A	28-03-1996	US 5547975 A	20-08-1996
		AU 3548795 A	09-04-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Office International No

PCT/FR 00/03047

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9609304 A		US 5565482 A	15-10-1996
		US 5670532 A	23-09-1997
GB 1382773 A	05-02-1975	US 3940418 A	24-02-1976

THIS PAGE BLANK (USPTO)